

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
6 janvier 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/000817 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 413/12, 401/12, 401/06, A61K 31/44, A61P 25/00

(74) Mandataire : VARADY, Peter; Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/001581

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 24 juin 2004 (24.06.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
03/07757 26 juin 2003 (26.06.2003) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,  
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARTH, Francis [FR/FR]; 65 rue Jacques Brel, F-34070 Montpellier (FR). HORTALA, Laurent [FR/FR]; 2 rue de l'Hôtel de Ville, Apt. 21, F-34830 Jacou (FR). RINALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2 rue des Fontardies, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).

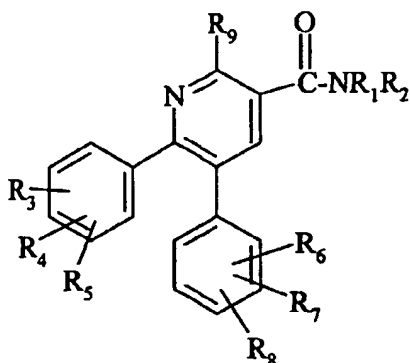
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DIPHENYLPYRIDINE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE DIPHENYLPYRIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 5,6-diphenylpyridine-3-carboxamide derivatives of general formula (I), where R<sub>1</sub> = H, or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, R<sub>2</sub> = a monoazo saturated heterocycle of 5 to 7 atoms, the nitrogen atom being substituted with a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkanoyl, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, a non-aromatic (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) carbocycle more than tri-substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, a non-aromatic (C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>) carbocycle unsubstituted or mono- or poly-substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, a monooxygenated saturated heterocycle with 5 to 7 atoms, more than tri-substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, together with the nitrogen atom to which the above are bonded, form a 4-disubstituted piperidin-1-yl group, the salts, solvates and hydrates thereof. The invention further relates to a method for production and therapeutic application thereof.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de 5,6-diphenylpyridine-3-carboxamide, de formule générale (I) dans laquelle - R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; - R<sub>2</sub> représente un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkanoyl ; un groupe NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> ; un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> substitué plus de trois fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, substitué plus de 3 fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- ; ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2005/000817 A3



(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 17 mars 2005

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/001581

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/12 C07D401/12 C07D401/06 A61K31/44 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/082191 A (DEBENHAM JOHN S ;FINKE PAUL E (US); MERCK & CO INC (US); MEURER LA) 9 October 2003 (2003-10-09) claims 1,5,9,15; examples 61-64	1-8
P,Y	WO 03/084943 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); MARTINEZ SERGE (FR); RINALD) 16 October 2003 (2003-10-16) claims 1-10	1-8
P,Y	WO 03/084930 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); MARTINEZ SERGE (FR); RINALD) 16 October 2003 (2003-10-16) claims 1-10	1-8
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2005

Date of mailing of the international search report

21/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wörth, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR2004/001581

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/19063 A (SANOFI SA ;BARTH FRANCIS (FR); CONGY CHRISTIAN (FR); MARTINEZ SERG) 29 May 1997 (1997-05-29) claims 1,6,9	1-8
A	FR 2 816 938 A (SANOFI SYNTHELABO) 24 May 2002 (2002-05-24) claims 1,18; tables 1-3	1-8
A	PERTWEE G R: "Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 9, no. 7, 2000, pages 1553-1571, XP009024282 ISSN: 0967-8298 the whole document	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/001581

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03082191	A	09-10-2003	EP 1492784 A2 WO 03082191 A2	05-01-2005 09-10-2003
WO 03084943	A	16-10-2003	FR 2838439 A1 WO 03084943 A2	17-10-2003 16-10-2003
WO 03084930	A	16-10-2003	FR 2838438 A1 WO 03084930 A1	17-10-2003 16-10-2003
WO 9719063	A	29-05-1997	FR 2741621 A1 AT 203015 T AU 7698596 A BR 9611618 A CA 2238430 A1 DE 69613860 D1 DE 69613860 T2 DK 876350 T3 EP 0876350 A1 ES 2161382 T3 WO 9719063 A1 GR 3036830 T3 JP 2000500479 T NO 982330 A PT 876350 T US 6028084 A	30-05-1997 15-07-2001 11-06-1997 30-03-1999 29-05-1997 16-08-2001 04-04-2002 05-11-2001 11-11-1998 01-12-2001 29-05-1997 31-01-2002 18-01-2000 22-05-1998 28-12-2001 22-02-2000
FR 2816938	A	24-05-2002	FR 2816938 A1 AU 2200102 A BG 107827 A BR 0115580 A CA 2427444 A1 CN 1483023 T CZ 20031392 A3 EE 200300244 A EP 1339679 A1 WO 0242269 A1 HR 20030417 A1 HU 0400561 A2 JP 2004514668 T NO 20031952 A NZ 525609 A PL 362276 A1 SK 6042003 A3 US 2004034090 A1 ZA 200303728 A	24-05-2002 03-06-2002 30-01-2004 09-09-2003 30-05-2002 17-03-2004 17-09-2003 15-10-2003 03-09-2003 30-05-2002 31-08-2003 28-07-2004 20-05-2004 22-07-2003 26-11-2004 18-10-2004 02-12-2003 19-02-2004 14-05-2004

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001581

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D413/12, C07D401/12 C07D401/06 A61K31/44 A61P25/00

Selon la classification Internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	WO 03/082191 A (DEBENHAM JOHN S ;FINKE PAUL E (US); MERCK & CO INC (US); MEURER LA) 9 octobre 2003 (2003-10-09) revendications 1,5,9,15; exemples 61-64	1-8
P,Y	WO 03/084943 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); MARTINEZ SERGE (FR); RINALD) 16 octobre 2003 (2003-10-16) revendications 1-10	1-8
P,Y	WO 03/084930 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); MARTINEZ SERGE (FR); RINALD) 16 octobre 2003 (2003-10-16) revendications 1-10	1-8
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 janvier 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/01/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Wörth, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001581

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97/19063 A (SANOFI SA ;BARTH FRANCIS (FR); CONGY CHRISTIAN (FR); MARTINEZ SERG) 29 mai 1997 (1997-05-29) revendications 1,6,9	1-8
A	FR 2 816 938 A (SANOFI SYNTHELABO) 24 mai 2002 (2002-05-24) revendications 1,18; tableaux 1-3	1-8
A	PERTWEE G R: "Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 9, no. 7, 2000, pages 1553-1571, XP009024282 ISSN: 0967-8298 le document en entier	1-8

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/001581

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03082191	A	09-10-2003	EP 1492784 A2 WO 03082191 A2	05-01-2005 09-10-2003
WO 03084943	A	16-10-2003	FR 2838439 A1 WO 03084943 A2	17-10-2003 16-10-2003
WO 03084930	A	16-10-2003	FR 2838438 A1 WO 03084930 A1	17-10-2003 16-10-2003
WO 9719063	A	29-05-1997	FR 2741621 A1 AT 203015 T AU 7698596 A BR 9611618 A CA 2238430 A1 DE 69613860 D1 DE 69613860 T2 DK 876350 T3 EP 0876350 A1 ES 2161382 T3 WO 9719063 A1 GR 3036830 T3 JP 2000500479 T NO 982330 A PT 876350 T US 6028084 A	30-05-1997 15-07-2001 11-06-1997 30-03-1999 29-05-1997 16-08-2001 04-04-2002 05-11-2001 11-11-1998 01-12-2001 29-05-1997 31-01-2002 18-01-2000 22-05-1998 28-12-2001 22-02-2000
FR 2816938	A	24-05-2002	FR 2816938 A1 AU 2200102 A BG 107827 A BR 0115580 A CA 2427444 A1 CN 1483023 T CZ 20031392 A3 EE 200300244 A EP 1339679 A1 WO 0242269 A1 HR 20030417 A1 HU 0400561 A2 JP 2004514668 T NO 20031952 A NZ 525609 A PL 362276 A1 SK 6042003 A3 US 2004034090 A1 ZA 200303728 A	24-05-2002 03-06-2002 30-01-2004 09-09-2003 30-05-2002 17-03-2004 17-09-2003 15-10-2003 03-09-2003 30-05-2002 31-08-2003 28-07-2004 20-05-2004 22-07-2003 26-11-2004 18-10-2004 02-12-2003 19-02-2004 14-05-2004



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
6 janvier 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/000817 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 213/55**, 213/56,  
413/12, 401/12, 401/06, A61K 31/4418

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/001581

(22) Date de dépôt international : 24 juin 2004 (24.06.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
03/07757 26 juin 2003 (26.06.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOPI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,  
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARTH,  
Francis [FR/FR]; 65 rue Jacques Brel, F-34070 Montpel-  
lier (FR). HORTALA, Laurent [FR/FR]; 2 rue de l'Îlot  
de Ville, Appt. 21, F-34830 Jacou (FR). RINALDI-CAR-  
MONA, Murielle [FR/FR]; 2 rue des Fontardies, F-34680  
Saint Georges d'Orques (FR).

(74) Mandataire : VARADY, Peter; Sanofi-Aventis, 174 av-  
enue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

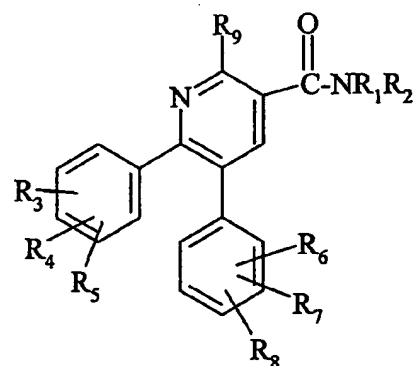
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: DIPHENYLPYRIDINE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE DIPHENYLPYRIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 5,6-diphenylpyridine-3-carboxamide derivatives of general formula (I), where R<sub>1</sub> = H, or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, R<sub>2</sub> = a monoazo saturated heterocycle of 5 to 7 atoms, the nitrogen atom being substituted with a (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkanoyl, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, a non-aromatic (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) carbocycle more than tri-substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, a non-aromatic (C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>) carbocycle unsubstituted or mono- or poly-substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, a monooxygenated saturated heterocycle with 5 to 7 atoms, more than tri-substituted with (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyl, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>, together with the nitrogen atom to which the above are bonded, form a 4-disubstituted piperidin-1-yl group, the salts, solvates and hydrates thereof. The invention further relates to a method for production and therapeutic application thereof.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de 5,6-diphénylpyridine-3-carboxamide, de formule générale (I) dans laquelle - R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; - R<sub>2</sub> représente un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkanoyle ; un groupe NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> ; un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> substitué plus de trois fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; un radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, substitué plus de 3 fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- ; ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2005/000817 A2

## DERIVES DE DIPHENYLPYRIDINE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

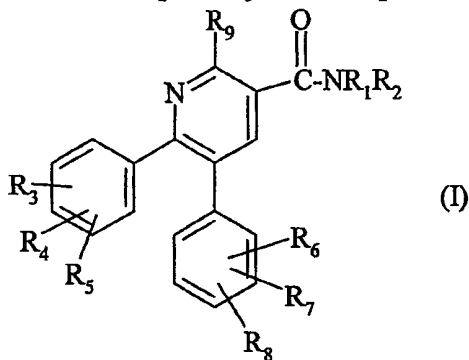
La présente invention a pour objet des dérivés de 5,6-diphénylpyridine-3-carboxamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Des dérivés de 5,6-diphényl-2-pyridine sont décrits dans la demande de brevet internationale publiée sous le n° WO 92/02513. Ces composés sont présentés comme ayant une activité antithrombotique, vasodilatatrice, antiinflammatoire.

Des dérivés de 2,3-diphénylpyridine antagonistes ou agonistes inverses des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> sont décrits dans la demande de brevet internationales WO 2003/082191.

On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés de 5,6-diphényl-3-pyridine carboxamide qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>.

Ainsi la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>2</sub> représente :

- . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoyle ;
- . un groupe NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> ;
- . un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> substitué plus de trois fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- . un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- . un radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, substitué plus de 3 fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- 5                   - ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, cyano, aminocarbonyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylaminocarbonyle, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylaminocarbonyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoylamino ; les groupes phényles ou benzyles substituants le radical pipéridin-1-yle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle et/ou trifluorométhyle ;
  - 10                  - R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou trifluorométhyle ;
  - R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou cyano ou un groupement CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN, ou CH<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - 15                  - R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 7 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, méthoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
  - 20                  - ou R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant un deuxième atome d'azote, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
  - 25                  - ou R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant ou non un atome d'oxygène, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, méthoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

30                  Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

35                  Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ces sels sont avantageusement préparés avec des sels pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour

la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule (I), on distingue les composés dans lesquels :

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 5 - R<sub>2</sub> représente :
  - . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoyle ;
  - . un groupe NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> ;
  - . un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>, non
  - 10 substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - . un radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, substitué plus de 3 fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un
- 15 radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoyle ; les groupes phényles ou benzyles substituants le radical pipéridin-1-yle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un
- 20 atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou cyano ou un groupement CH<sub>2</sub>OH ou CH<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un
- 25 radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 7 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, méthoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- ou R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un
- 30 radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant un deuxième atome d'azote, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- ou R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un
- 35 radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant ou non un

atome d'oxygène, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, méthoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ; ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

5 Par groupe alkyle, on entend un radical linéaire ou ramifié, tel que en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, le groupe méthyle étant préféré pour un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, les groupes *tert*-butyle, 2-méthylbutyl-2, 3,3-diméthylbutyl-2, étant préférés pour un (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle.

10 Par groupe alcoxy, on entend un radical linéaire ou ramifié, le groupe méthoxy étant préféré.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ; les atomes de fluor, chlore ou brome étant préférés.

15 Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ; le cyclohexyle et le cyclopentyle étant préférés. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécanyyle, bicyclo[2.2.1]heptanyyle ; l'adamantyle étant préférés.

20 Par radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, 3,6-dihydropyridin-1-yle, octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yle, les radicaux pipéridin-1-yle et morpholin-4-yle étant préférés.

25 Par radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que pipéridin-4-yle ou pyrrolidin-3yle, le radical pipéridin-4-yle étant préféré.

30 Par radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que tétrahydrofuranyyle, tétrahydro-2*H*-pyranyyle, oxepanyyle : le tétrahydrofuranyyle étant préféré.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ;
- R<sub>2</sub> représente : . un groupe NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>,

35 . un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

- ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoyle ;
- et/ou R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- et/ou R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, méthoxyméthylène ou cyano ;
- R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un atome d'oxygène, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

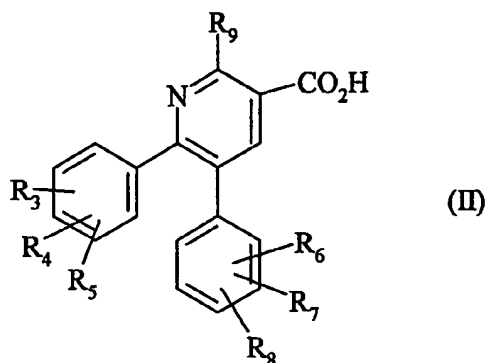
Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer les composés préférés qui se définissent par les valeurs suivantes des substituants :

- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ;
- et R<sub>2</sub> représente le groupe 3-amino-2,2,5,5-tétraméthyltétrahydrofurane ;
- ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés représentent un groupe 4-acétyl-4-phénylpipéridin-1-yle ;
- et/ou au moins l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore ou le brome ou un groupe méthoxy ;
- et/ou au moins l'un des substituants R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore ou le brome ;
- et/ou R<sub>9</sub> représente un groupe méthyle ou méthoxyméthyle.

Tout particulièrement, les composés suivants sont préférés : le 1-(1-(6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthylpyridin-3-yl)-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone, le 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthoxyméthyl-N-(2,2,5,5-tétraméthyltétrahydrofuran-3-yl)nicotinamide, le -5-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-N-(2,2,5,5-tétraméthyltétrahydrofuran-3-yl)pyridine-3-carboxamide, le 1-(1-(5-(4-bromophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthylpyridin-3-yl)carbonyl)-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone, le 6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-N-(2,2,5,5-tétraméthyltétrahydrofuran-3-yl)nicotinamide).

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention.

Ce procédé est caractérisé en ce que on traite un dérivé fonctionnel de l'acide 5,6-diphényl-2-pyridinecarboxylique de formule :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  et  $R_9$  sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  (III) dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis pour (I). Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels ou solvats.

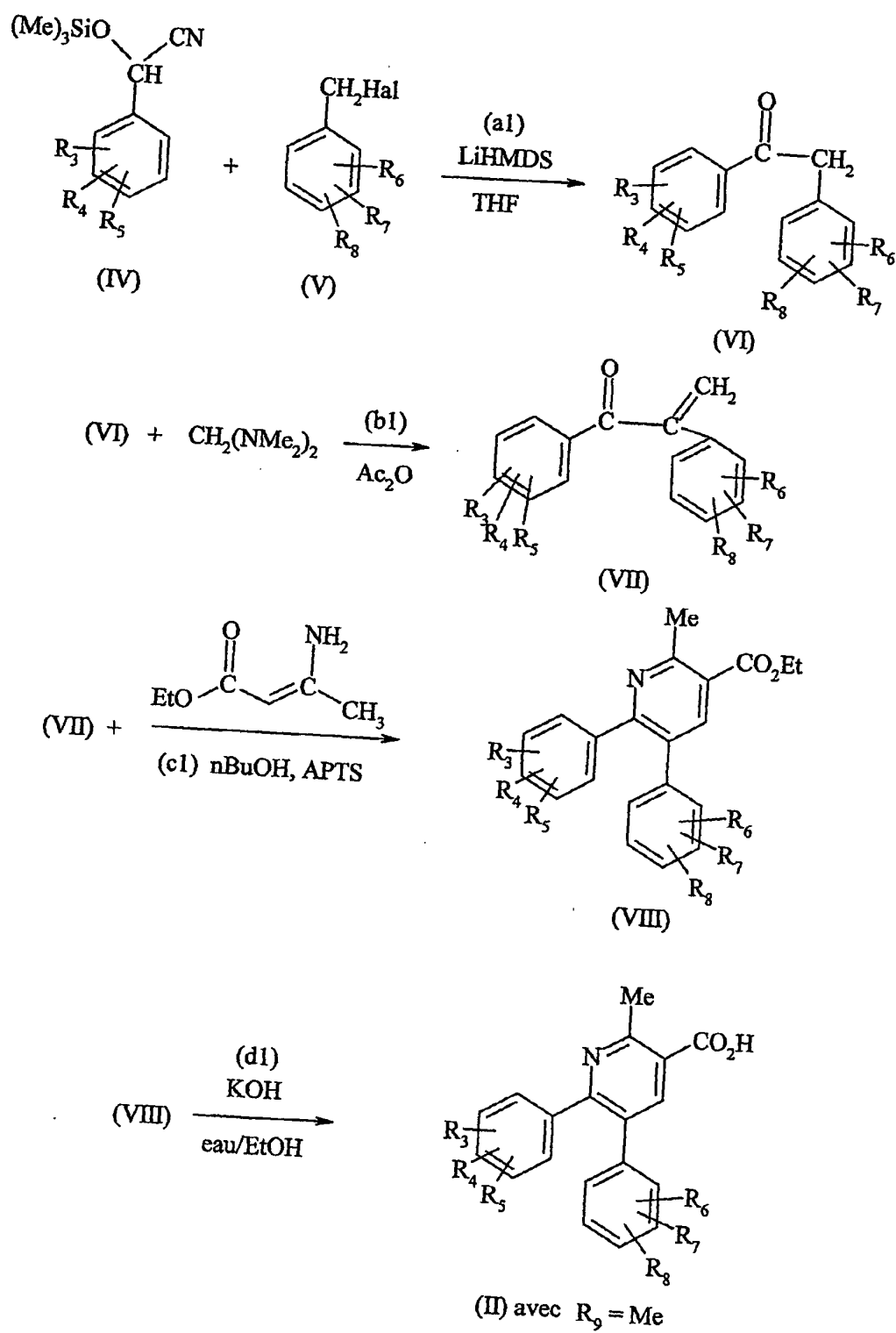
5 Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris(diméthylamino)phosphonium (BOP) ou hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris(pyrrolidino)phosphonium (PyBOP).

10 Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide pyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec une amine  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , dans un solvant inerte, tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), ou un amide (*N,N*-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre  $0^\circ\text{C}$  et la température, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la *N*-méthylmorpholine ou la pyridine.

20 Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec une amine  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

25 Les composés de formule (II) peuvent être préparés par différents procédés selon la valeur du substituant  $R_9$ .

## SCHEMA 1





THF : tétrahydrofurane

LiHMDS : lithium hexaméthylidisilazide

APTS : acide paratoluènesulfonique.

Le schéma 1 explicite un mode de préparation des composés de formule (II) dans laquelle  $R_9 = (C_1-C_4)\text{alkyle}$ , plus spécifiquement  $R_9 = \text{Me}$ .

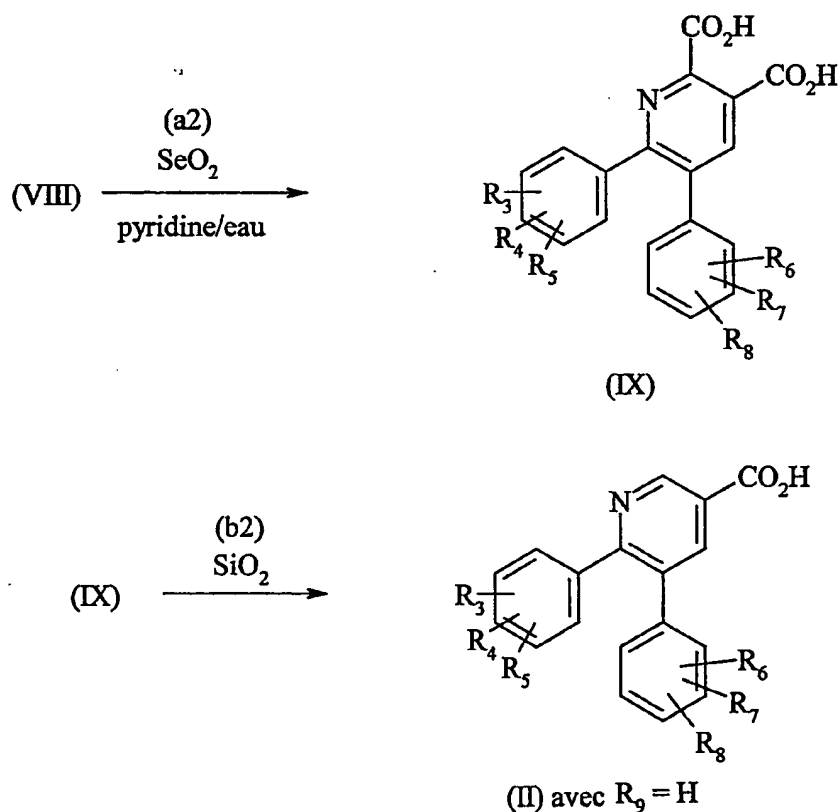
L'étape a1) est effectuée dans un solvant anhydre tel que le THF, elle est initiée à basse température ( $-78^\circ\text{C}$ ) puis on laisse la température revenir à température ambiante (TA).

L'étape b1) est effectuée en présence d'anhydride acétique, à une température comprise entre TA et  $100^\circ\text{C}$ .

L'étape c1) est effectuée dans un solvant alcoolique tel que le n-butanol, en chauffant à reflux du solvant pendant 6 heures en présence d'un catalyseur tel que l'acide para-toluènesulfonique.

A l'étape d1), on réalise l'hydrolyse de l'ester par chauffage en milieu basique aqueux, dans un solvant tel que l'éthanol.

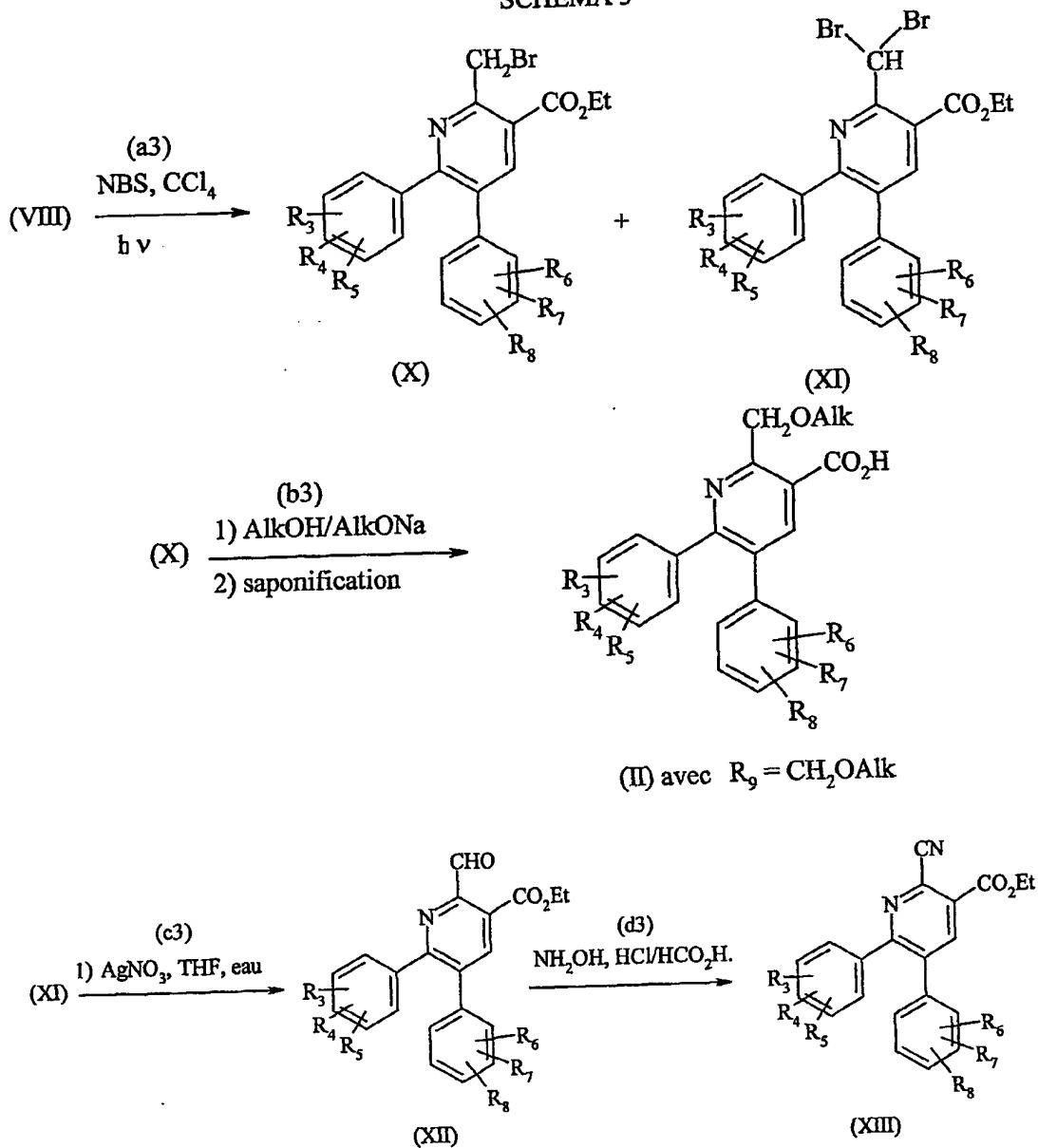
SCHEMA 2



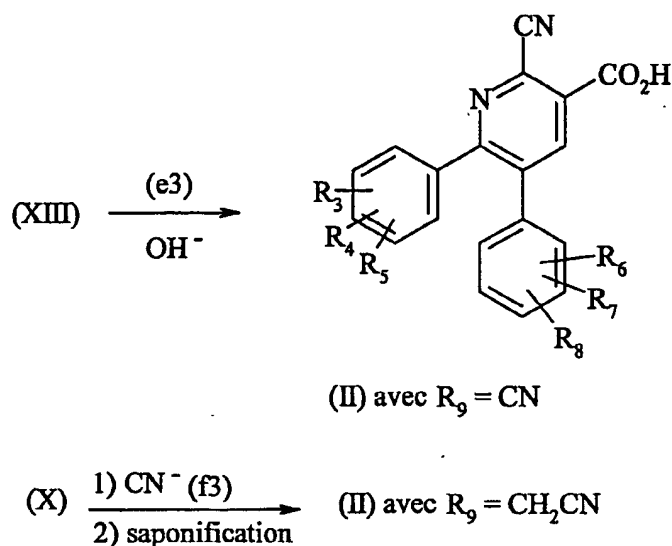
Pour préparer un composé de formule (II) dans laquelle  $R_9$  est un atome d'hydrogène, on traite l'ester de formule (VIII) par un agent oxydant tel que l'oxyde de sélénium dans de la pyridine en milieu aqueux, puis on traite le diacide formé par de la silice à chaud.

5

SCHEMA 3



10



Alk : ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alkyle

NBS : N-bromosuccinimide.

5 Les composés de formule (II) dans laquelle  $\text{R}_9$  représente un groupe cyano, alcoxyméthylène ou cyanométhyle sont préparés à partir de l'ester de formule (VIII). Dans une première étape a3), le groupe  $\text{R}_9 = \text{méthyle}$  est substitué par 1 ou 2 atomes de brome par action du N-bromosuccinimide, à chaud, dans un solvant tel que  $\text{CCl}_4$  en présence de rayonnement U.V. pour donner un dérivé monobromé (X) et un dérivé  
 10 dibromé (XI).

A l'étape e3), le dérivé monobromé (X) est traité par un alcoolate de sodium dans un alcool, par exemple du méthylate de sodium dans le méthanol, puis saponifié en milieu basique, à chaud, pour donner l'acide de formule (II) dans laquelle  $\text{R}_9$  est le groupe alcoxyméthylène.

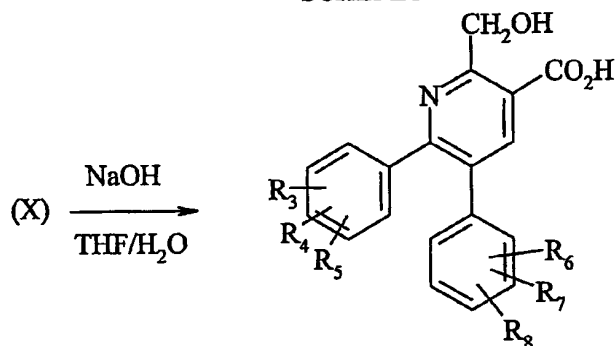
15 A l'étape f3), le dérivé monobromé (X) est traité par le cyanure de tétraméthylammonium dans un solvant tel que le chloroforme, puis saponifié dans des conditions douces, par exemple par  $\text{LiOH}$  dans un mélange THF/eau pour donner l'acide de formule (II) dans laquelle  $\text{R}_9$  est le groupe cyanométhyle.

20 Le dérivé dibromé (XI) est traité par du nitrate d'argent dans le THF aqueux pour former l'aldéhyde (XII) qui est ensuite traité par du chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'acide formique pour donner un dérivé nitrile (XIII). L'ester (XIII) est traité en milieu basique, dans des conditions douces, de préférence par  $\text{LiOH}$ , pour donner l'acide de formule (II) dans laquelle  $\text{R}_9$  est le groupe cyano.

Pour préparer un composé de formule (II) dans lequel  $R_9 = \text{CH}_2\text{OH}$ , le dérivé monobromé (X) est traité par de la soude, dans un mélange THF/eau, en chauffant à reflux, selon le schéma suivant.

5

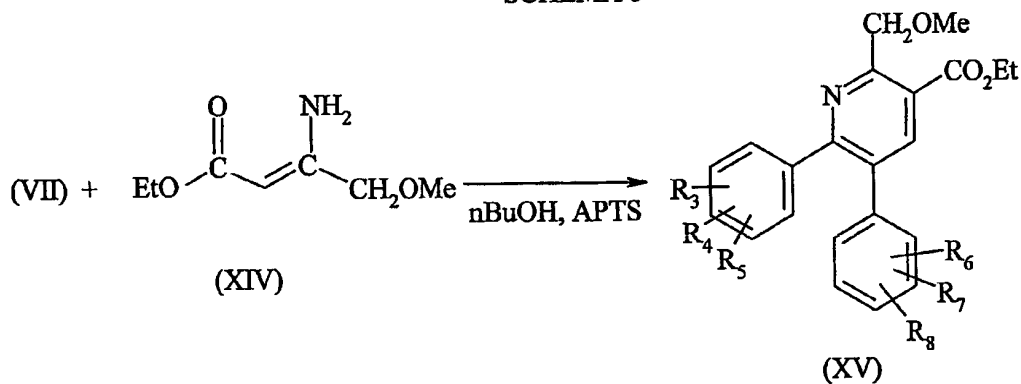
SCHEMA 4



On peut également préparer un composé de formule (II) dans laquelle  $R_3 = \text{CH}_2\text{OCH}_3$  par la méthode décrite dans le schéma 1 en utilisant à l'étape c1 un réactif approprié selon le schéma suivant :

10

SCHEMA 5



Le réactif (XIV) est obtenu selon le schéma réactionnel suivant :

SCHEMA 6



15

Les acides 5,6-diphényl-3-pyridinecarboxylique sont généralement connus ; l'acide 6-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-2-méthylpyridine-3-carboxylique et l'acide 5,6-bis-(4-méthoxyphényl)pyridine-3-carboxylique et leurs esters éthyliques sont décrits dans la demande de brevet internationale WO 2002/055502.

5 Les amines  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  sont connues ou préparées par des méthodes connues telles que celles décrites dans Chem. Ber., 1986, 119, 1413-1423.

Dans la présente description on utilise les abréviations suivantes :

DCM : dichlorométhane

LDA : lithium diisopropylamide

10 THF : tétrahydrofurane

TFA : acide trifluoroacétique

AIBN : azobis(isobutyronitrile)

TMSCl : triméthylchlorosilane

$\text{Et}_2\text{O}$  ou Ether : éther éthylique

15 AcOEt : acétate d'éthyle

$\text{Ac}_2\text{O}$  : anhydride acétique

nBuOH : n-butanol

APTS : acide *para*-toluènesulfonique

LiHMDS : lithium hexaméthylidisilazide

20  $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$  : 0,5 mole  $\text{KHSO}_4$ /0,19 mole  $\text{K}_2\text{SO}_4$  dans 1 litre d'eau

TEA : triéthylamine

BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris(diméthylamino) phosphonium

25 PyBOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris(pyrrolidino) phosphonium

NBS : N-bromosuccinimide

TA : température ambiante

F : point de fusion.

30 Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire ( $\text{M}^+$ ) et le temps de rétention (t) en minutes.

On utilise une colonne Symmetry C18, commercialisée par Waters, de 2,1 x 50 mm, 3,5  $\mu\text{m}$ , à température ambiante, débit 0,4 mL/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- 35
- solvant A : 0,005 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau
  - solvant B : 0,005 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 90 % en 10 minutes avec un plateau à 90 % de B pendant 5 minutes.

La détection UV est effectuée à  $210 \text{ nm} \pm 8 \text{ nm}$  et la détection de masse en mode ionisation positif à pression atmosphérique.

5 Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO- $d_6$ . Pour l'analyse des spectres on utilise les abréviations suivantes : s : singulet ; d : doublet ; m : massif ; se : singulet élargi ; dd : doublet de doublet ; mt : multiplet.

#### Préparation 1

10 Acide 5-(2,4-dichlorophényl)-6-(4-chlorophényl)-2-méthylpyridine-3-carboxylique.

A) 1-(4-chlorophényl)-2-(2,4-dichlorophényl)éthanone.

15 Dans 245 ml de THF à 0°C on place 32 g de LiHMDS et on ajoute lentement à -78°C, 40 g de (4-chlorophényl)((triméthylsilyl)oxy)acétonitrile puis 32,64 g de 2,4-dichloro-1-(chlorométhyl)benzène. On laisse la température revenir à TA pendant une nuit, puis la réaction est hydrolysée par 170 ml d'une solution d'HCl 3N avec piégeage des gaz dans une solution de KOH (4N). Après décantation, la phase organique est évaporée puis reprise dans du DCM et agitée 1 heure avec 170 ml de NaOH (2N). On évapore le DCM puis le composé attendu cristallise dans le pentane. On obtient

20 38,6 g, F = 119°C.

B) 1-(4-chlorophényl)-2-(2,4-dichlorophényl)prop-2-en-1-one.

On mélange à TA 10 g du composé de l'étape précédente, 17 ml de N,N,N,N-tétraméthylméthanediamine et 17 ml d'anhydride acétique ; on chauffe à 90°C pendant 3 heures puis on laisse revenir à TA. Le mélange est versé dans la glace pilée puis

25 filtré. Le solide est séché sous vide. On obtient 10 g du composé attendu, F = 89°C.

C) Ester éthylique de l'acide 5-(2,4-dichlorophényl)-6-(4-chlorophényl)-2-méthylpyridine-3-carboxylique.

On prépare, dans 60 ml de n-butanol, un mélange contenant 7 g du composé de l'étape précédente, 2,62 g de 3-aminobut-2-énoate d'éthyle et 140 mg d'acide *para*-toluènesulfonique puis on chauffe pendant 24 heures à reflux du solvant. On évapore

30 le solvant au trois-quart puis on ajoute 80 ml de pentane à 0°C. On filtre le précipité formé et on concentre le filtrat. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 7 g du composé attendu, F = 114°C.

35 D) Acide 5-(2,4-dichlorophényl)-6-(4-chlorophényl)-2-méthylpyridine-3-carboxylique.

On place 6 g de l'ester obtenu à l'étape précédente dans 300 ml d'EtOH et on ajoute 8 g de potasse. Après quelques minutes d'agitation, on ajoute 5 ml d'eau et on chauffe à reflux pendant 19 heures. On concentre le milieu réactionnel puis on reprend par Et<sub>2</sub>O et de l'eau. La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 par HCl à 10 % puis on extrait au DCM et sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après lavage à l'heptane, on obtient 5,4 g du composé attendu.

RMN : 2,83 ppm : s : 3H ; 7,2-7,6 ppm : m : 5H ; 7,68 ppm : s : 1H ; 8,11 ppm : s : 1H ; 13,2-13,7 ppm : se : 1H.

#### Préparation 2

Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-3-carboxylique.

A) Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-2,3-dicarboxylique.

On place 2 g de l'acide obtenu à la Préparation 1 dans 7,2 ml de pyridine et 0,8 ml d'eau et on ajoute 1,44 g de dioxyde de sélénium puis on chauffe à reflux pendant 3 jours. La solution obtenue est filtrée puis lavée à l'acide acétique. Après évaporation des solvants, on ajoute de la glace pilée et on maintient l'agitation pendant 2 heures. Le solide formé est filtré, lavé à l'éther puis séché à l'étuve. Le filtrat est concentré puis filtré sur silice en éluant au DCM. Le produit attendu est mis en réaction tel quel à l'étape suivante.

B) Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-3-carboxylique.

Le produit obtenu à l'étape précédente est solubilisé dans le minimum de DCM et imprégné sur 25 g de silice. Après évaporation du solvant, la silice est chauffée à 120°C pendant 8 heures. On extrait le produit formé par DCM + EtOH puis EtOH pur. Après évaporation des solvants, on chromatographie sur silice en éluant par CHCl<sub>3</sub> puis CHCl<sub>3</sub>/MeOH/AcOH (95/3/1,5 ; v/v/v). On obtient 544 mg du composé attendu.

RMN : 5,76 ppm : s : 1H ; 7,2-7,6 ppm : m : 5H ; 7,69 ppm : s : 1H ; 8,19 ppm : s : 1H ; 9,22 ppm : s : 1H ; 13,2-13,9 ppm : se : 1H.

#### Préparation 3

Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

A) Ester éthylique de l'acide 2-bromométhyl-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-3-carboxylique.

On place 3,8 g d'ester obtenu à la Préparation 1, étape C, dans 39 ml de CCl<sub>4</sub> avec 7,07 g de NBS et on ajoute 10 mg d'AIBN. On chauffe à reflux pendant 24 heures puis on maintient le chauffage sous irradiation U.V. pendant 8 heures. Après refroidissement, on filtre le milieu réactionnel puis le filtrat est chromatographié sur silice en éluant par le DCM ; on obtient 3,1 g d'ester éthylique de l'acide 2,2-

dibromométhyl-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-3-carboxylique et 1 g d'ester éthylique de l'acide 2-bromométhyl-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridine-3-carboxylique.

- 5 B) Ester éthylique de l'acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

On place 1 g du composé monobromé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de MeOH puis on ajoute 0,13 g de méthanolate de sodium et on chauffe à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution d'HCl à 10 % puis on évapore le solvant et reprend par AcOEt puis lave à l'eau. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>,  
10 on concentre puis on chromatographie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 840 mg de l'ester attendu.

- C) Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

On place 800 mg de l'ester obtenu à l'étape précédente dans 37 ml d'EtOH et l'on  
15 ajoute 1,02 g de KOH puis on laisse 1 heure sous agitation à TA et on ajoute 600 µl d'eau. On chauffe 6 heures à reflux puis on évapore l'éthanol. On reprend par un mélange Et<sub>2</sub>O/eau puis on décante. La phase aqueuse est acidifiée à pH = 2 par addition d'HCl 1N. On obtient 890 mg de l'acide attendu.

20 RMN : 3,36 ppm : s : 3H ; 4,86 ppm : s : 2H ; 7,2-7,4 ppm : m : 4H ; 7,48 ppm : s : 1H ; 7,68 : s : 1H ; 8,08 ppm : s : 1H ; 13,0-13,8 : se : 1H.

#### Préparation 3bis

Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

Ce composé peut être également préparé selon le mode opératoire décrit ci-après.

- 25 A) 4-Méthoxy-3-oxobutanoate d'éthyle.

Dans 200ml de DMF, on introduit sous azote 14 g d'hydrure de sodium, on refroidit à 0°C et on ajoute goutte à goutte 6 ml de méthanol dans 100 ml de DMF et on laisse sous agitation 1 heure à 0°C puis une heure à TA. A 0°C, on ajoute 17,32 g de 4-chloro-3-oxobutanoate dans 100ml de DMF et on laisse une nuit sous agitation.  
30 On verse le milieu réactionnel dans de l'eau à 0°C puis on extrait au DCM, lave 3 fois à l'eau puis 3 fois par une solution saturée de NaCl. La phase aqueuse est reprise, acidifiée à pH > 4 puis extraite par le DCM, lavée à l'eau 3 fois, puis par une solution saturée de NaCl. On sèche puis concentre à sec. On chromatographie sur Cetite® en éluant par cyclohexane/AcOEt (80/20 ; v/v). On obtient 3,90 g du composé attendu  
35 sous forme liquide.



B) 3-Amino-4-méthoxybut-2-énoate d'éthyle.

On place sous azote le tamis moléculaire (3Å), 3,9 g du composé obtenu à l'étape précédente et 4 g d'acétate d'ammonium fraîchement sublimé, dans 50 ml de cyclohexane, on chauffe à 80°C pendant 1 heure 30 minutes puis une nuit à TA. On

5 filtre et on rince le filtrat par CHCl<sub>3</sub>. On obtient 2,4 g du composé attendu.

C) Ester éthylique de l'acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

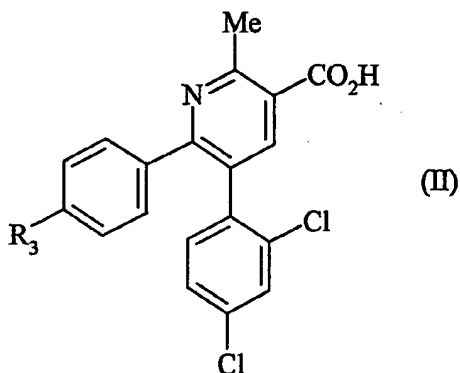
On dissout par chauffage 4,7 g du composé de la Préparation 1, étape B dans 25 ml de n-butanol ; on ajoute 2,29 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de n-butanol puis 0,25 g d'APTS et on chauffe à reflux pendant 19 heures. Le milieu réactionnel est trituré dans Et<sub>2</sub>O à froid. On filtre l'insoluble et on concentre la phase organique puis on chromatographie sur silice en éluant par cyclohexane/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 3,4 g du composé attendu.

G) Acide 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxyméthylpyridine-3-carboxylique.

Ce composé est obtenu comme décrit à la Préparation 3, étape C) ci-dessus.

En suivant les modes opératoires décrits dans les préparations ci-dessus, on a également préparé les composés intermédiaires de formule (II) du tableau ci-après.

TABLEAU 1



Préparations	R <sub>3</sub>	F°C
4	OMe	214°C
5	Br	214,5°C

## EXEMPLE 1 : Composé 3

1-(1-(6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthylpyridin-3-yl)-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone.

62,7 mg de l'acide obtenu à la Préparation 1 et 38,6 mg de 1-phényl-1-pipéridin-4-ylacétone sont mis en solution dans 2 ml de DCM et 67,5 ml de triéthylamine. Ensuite on ajoute 104mg de PyBOP, la réaction est laissée sous agitation à TA pendant 2 heures. Après évaporation des solvants, le brut est chromatographié sur silice selon le gradient d'éluant suivant: dichlorométhane pur puis dichlorométhane/méthanol (99/1 ; v/v), on obtient 52 mg du composé attendu.

## EXEMPLE 2 : Composé 10

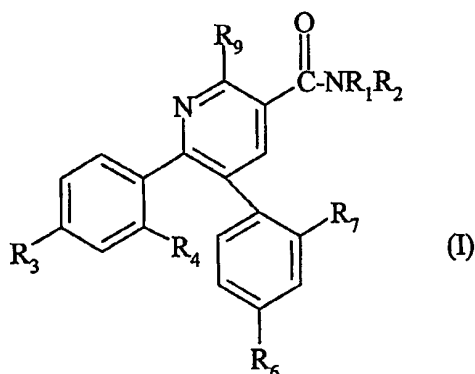
6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthoxyméthyl-N-(2,2,5,5-tetraméthyltétrahydrofuran-3-yl)nicotinamide.

On place 0,42 g de l'acide obtenu à la Préparation 3 dans 2 ml de DCM et on ajoute 0,34 g de 2,2,5,5-tetraméthyltétrahydrofuran-3-yl amine, 0,30 g de TEA et 0,60 g de PyBOP et on laisse une nuit sous agitation sous azote. On ajoute une solution de KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, on agite vigoureusement puis on extrait au DCM. On lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de l'eau. On sèche et concentre puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par cyclohexane/AcoEt (3/1 ; v/v). On obtient 0,54 g du composé attendu. F = 67-69°C.

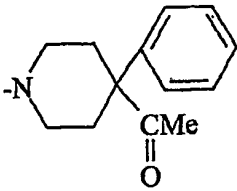
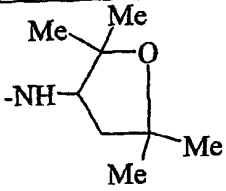
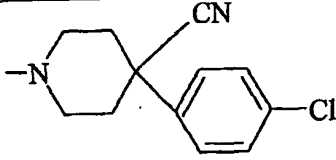
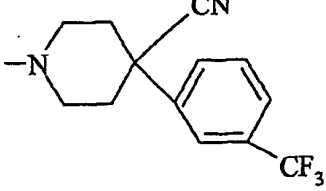
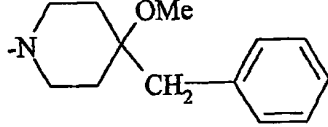
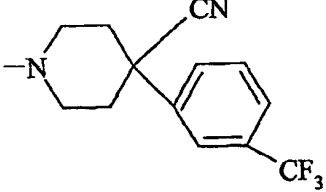
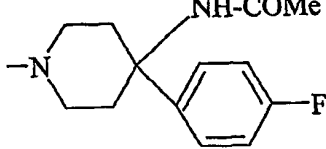
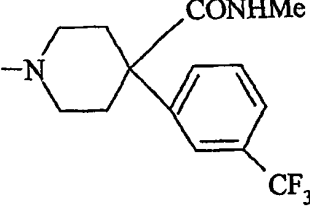
Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composé selon l'invention.

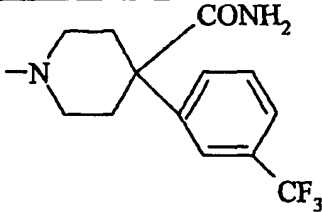
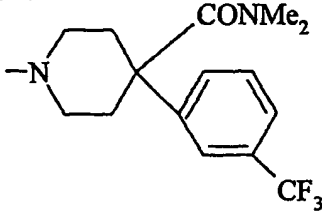
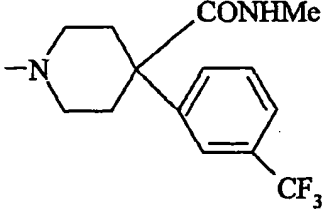
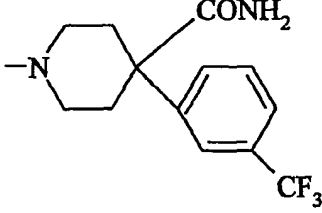
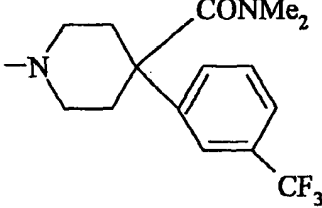
Dans ce tableau Me, Et, nPr, tBu, nPn représentent respectivement les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, *tert*-butyle et n-pentyle.

TABLEAU 2



Composés	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub>	R <sub>9</sub>	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Caractérisation
1	4-Cl	2,4-diCl	Me		M <sup>+</sup> = 517 t = 9,88
2	4-Cl	2,4-diCl	Me		M <sup>+</sup> = 504 t = 8,94
3	4-Cl	2,4-diCl	Me		M <sup>+</sup> = 577 t = 10,57
4	4-Cl	2,4-diCl	Me		M <sup>+</sup> = 528 t = 10,63
5	4-Cl	2,4-diCl	Me		M <sup>+</sup> = 516 t = 10,47
6	4-OMe	2,4-diCl	Me		F = 115,5°C
7	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 109,4°C
8	2,4-diCl	4-Br	Me		F = 210°C

9	4-Cl	2,4-diCl	CH <sub>2</sub> OMe		F = 102°C
10	4-Cl	2,4-diCl	CH <sub>2</sub> OMe		F = 67°C
11	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 137°C
12	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 128°C
13	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 110°C
14	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 240°C
15	4-Br	2,4-diCl	Me		F = 166°C
16	4-Cl	2,4-diCl	Me		F = 138°C

17	4-Cl	2,4-diCl	Me		F = 142°C
18	4-Cl	2,4-diCl	Me		F = 134°C
19	4-Br	2,4-diCl	Me		M <sup>+</sup> = 703 t = 10,57
20	4-Br	2,4-diCl	Me		M <sup>+</sup> = 689 t = 11,05
21	4-Br	2,4-diCl	Me		M <sup>+</sup> = 717 t = 11,96

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>.

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* (IC<sub>50</sub> comprise en 5 nM et 1000 nM) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

Les composés selon l'invention ont été testés *in vivo* (binding *ex vivo*) chez la souris après l'administration intraveineuse et/ou orale d'un composé de l'invention, selon les conditions expérimentales décrites par Rinaldi-Carmona et al. (J. Pharmacol. Exp. Therap., 1998, 284, 644-650).

5 La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation de médicaments destinés à traiter  
10 ou à prévenir les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>.

Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la  
15 schizophrénie, les troubles de l'attention et l'hyperactivité (TDAH), notamment chez les enfants hyperkinétiques (MBD), ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.

20 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

25 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le  
30 traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette.

35 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigènes ou pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose chronique du foie, de l'asthme, de la bronchite chronique et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse et pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie, les troubles de l'attention et l'hyperactivité (TDAH), notamment chez les enfants hyperkinétiques (MBD) ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité pour le traitement des troubles mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique ; pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique.

Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en association avec un ou plusieurs autres principes actifs utiles pour la prévention et/ou le traitement des maladies indiquées ci-dessus : à titre d'exemple de principes actifs pouvant être associés à un composé de formule (I), on peut citer les antipsychotiques, les anxiolytiques, des agents améliorant la mémoire, des agents anti-parkinson, des anti-épileptiques, des anorexigènes ou d'autres agents anti-obésité, des agonistes

nicotiniques, des inhibiteurs de la monoamine oxidase, des analgésiques, des anti-inflammatoires, des antihypertenseurs tels que : antagonistes des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes calciques, beta-bloquants, des anti-diabétiques, des anti-hyperlipémiants, des anti-  
5 hypercholestérolémiants, des agonistes PPAR (de l'anglais peroxisome proliferator activated receptor).

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient  
10 pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de  
15 poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,02 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,05 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,1 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des  
20 exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré  
25 sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les  
30 gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif  
35 est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,05 à 1000 mg,



avantageusement de 0,1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

5	Composé selon l'invention	:	50,0 mg
	Mannitol	:	223,75 mg
	Croscarmellose sodique	:	6,0 mg
	Amidon de maïs	:	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	:	2,25 mg
10	Stéarate de magnésium	:	3,0 mg

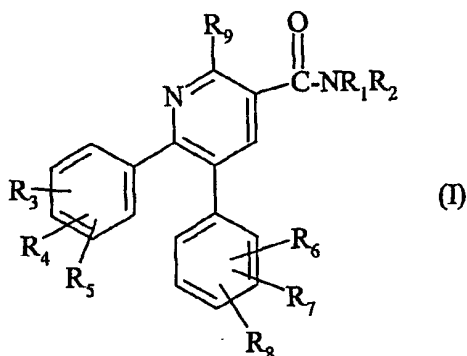
Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

## REVENDICATIONS

## 1. Composé de formule :



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- R<sub>2</sub> représente :

. un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe alcanoylé ;

. un groupe NR<sub>10</sub>-R<sub>11</sub> ;

. un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, substitué plus de 3 fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

. un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

. un radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, substitué plus de 3 fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, cyano, aminocarbonylé, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylaminocarbonylé, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylaminocarbonylé, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoylé ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoylamino ; les groupes phényles ou benzyles substituants le radical pipéridin-1-yle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle et/ou trifluorométhyle ;

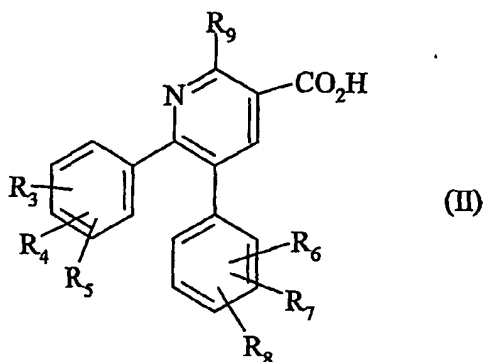
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou trifluorométhyle ;

- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou cyano ou un groupement CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CN ou CH<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 7 à 10 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, méthoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- ou R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant un deuxième atome d'azote, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- ou R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 6 atomes, contenant ou non un atome d'oxygène, ledit radical étant substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, méthoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkylène, ou substitué par un spirocyclobutane, un spirocyclopentane ou un spirocyclohexane ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :
- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ;
- R<sub>2</sub> représente : . un groupe NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>,  
                    . un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;
- ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle disubstitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle et par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkanoyle ;
- et/ou R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou trifluorométhyle ;
- et/ou R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, méthoxyméthylène ou cyano ;
- R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 10 atomes, contenant ou non un

atome d'oxygène, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe méthyle ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

- 5        3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ;
  - et R<sub>2</sub> représente le groupe 3-amino-2,2,5,5-tétraméthyltétrahydrofuran ;
  - ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés représentent un groupe 4-acétyl-4-phénylpipéridin-1-yle ;
  - 10       - et/ou au moins l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> représentent un atome de chlore ou de brome ou un groupe méthoxy ;
  - et/ou au moins l'un des substituants R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représente un atome de chlore ou de brome ;
  - et/ou R<sub>9</sub> représente un groupe méthyle ou méthoxyméthyle,
  - 15       à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi :
- le 1-(1-(6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthylpyridin-3-yl)-4-phénylpipéridin-4-yl) éthanone, le 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthoxyméthyl-N-(2,2,5,5-tétraméthyltétrahydrofuran-3-yl)nicotinamide,
  - 20       - le -5-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-N-(2,2,5,5-tétraméthyltétrahydrofuran-3-yl)pyridine-3-carboxamide,
  - le 1-(1-(5-(4-bromophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthylpyridin-3-yl)carbonyl)-4-phénylpipéridin-4-yl)éthanone,
  - 25       - le 6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-N-(2,2,5,5-tétraméthyltétrahydrofuran-3-yl)nicotinamide),
  - à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé fonctionnel de
- 30       l'acide 5,6-diphényl-3-pyridinecarboxylique de formule :



dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  et  $R_9$  sont tels que définis pour (I) à la revendication 1, avec une amine de formule  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  (III) dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis pour (I) à la revendication 1.

- 5 6. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat.
7. Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé ainsi
- 10 qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
8. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles de l'appétit, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des
- 15 maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique.

***BLANK PAGE***